

Rec'd PCT/PTO 18 APR 2005

PCT/JP03/13261

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

07.11.03

10153157

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 7月 9日

REC'D 27 NOV 2003
WIPO PCT

出願番号
Application Number: 特願 2003-272600

[ST. 10/C]: [JP 2003-272600]

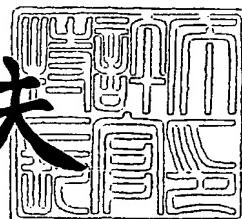
出願人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 MIJP-21
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
C07C259/06

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社
【氏名】 吉澤 敏男

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社
【氏名】 上垣 昭彦

【特許出願人】
【識別番号】 000185983
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号
【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社
【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 029595
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(式中、R¹は(i)水素原子、(ii)C1～8アルキル、または(iii)-OR²で置換されたC1～8アルキル表わし、R²は(i)水素原子、(ii)C1～8アルキル、(iii)ベンジル、または(iv)C1～8アルコキシで置換されたC1～8アルキルを表わす。)で示されるヒドロキサム酸化合物、またはその塩を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤。

【請求項 2】

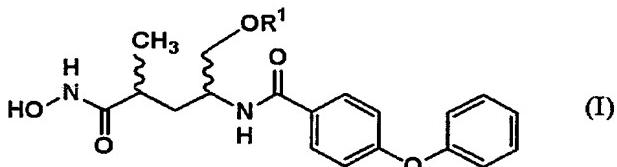
化合物が、

- (1) N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドまたはその塩、または
- (2) N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドまたはその塩である請求項1記載の慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤。

【請求項 3】

慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療のための医薬の製造のための、一般式 (I)

【化 2】



(式中、R¹は(i)水素原子、(ii)C1～8アルキル、または(iii)-OR²で置換されたC1～8アルキル表わし、R²は(i)水素原子、(ii)C1～8アルキル、(iii)ベンジル、または(iv)C1～8アルコキシで置換されたC1～8アルキルを表わす。)で示されるヒドロキサム酸化合物、またはその塩の使用。

【請求項 4】

化合物が、

- (1) N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドまたはその塩、または
- (2) N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドまたはその塩である請求項3記載の使用。

【請求項 5】

一般式 (I)

【化 3】



(式中、R¹は(i)水素原子、(ii)C1～8アルキル、または(iii)-OR²で置換されたC1～8アルキル表わし、R²は(i)水素原子、(ii)C1～8アルキル、(iii)ベンジル、

または(iv) C 1～8 アルコキシで置換された C 1～8 アルキルを表わす。) で示されるヒドロキサム酸化合物、またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療方法。

【請求項 6】

化合物が、

- (1) N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S)-メチル-4 (S)- (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミドまたはその塩、または
- (2) N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2 (S)-メチル-4 (S)- (4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミドまたはその塩である請求項 5 記載の予防および／または治療方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】慢性閉塞性肺疾患治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤に関する。

【0002】

さらに詳しくは、一般式（I）

【0003】

【化1】



【0004】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるヒドロキサム酸化合物、またはその塩を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤に関する。

【背景技術】

【0005】

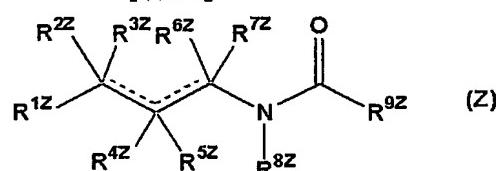
慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : C O P D) とは、不可逆性の気道閉塞により呼吸困難を起こす病気の総称であり、気管支、細気管支および肺胞に炎症が生じ、それらの炎症および肺の弾性低下により、肺への空気の流れが慢性的に悪くなつたために引き起こされる。C O P D患者の大半が肺気腫、慢性気管支炎および／または気管支喘息の特徴を有することが多く、区別が困難である。しかし、現在では前記三疾患を一括してC O P Dとすることは避け、典型的な疾患はそれぞれ固有の診断名を用いるべきとされている。現在、C O P Dの治療には抗コリン薬、 β 2刺激薬、テオフィリン製剤等が用いられているが、副作用の問題があり充分に満足できるものではない。

【0006】

一方、WO 99/19296号パンフレットには、一般式（Z）

【0007】

【化2】

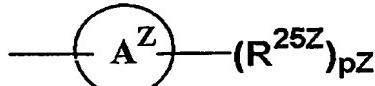


【0008】

(式中、 $R^{1\sim 9}Z$ は $-COOR^{1\sim 9}Z$ 、 $-CONHOR^{1\sim 9}Z$ 等を表わし、 $R^{1\sim 9}Z$ は水素原子、C 1~8 アルキル基等を表わし、 R^2Z 、 R^3Z 、 R^4Z 、 R^5Z 、 R^6Z 、 R^7Z はそれぞれ独立して1) 水素原子、2) C 1~8 アルキル基、3) C 2~8 アルケニル基、4) $-OR^{1\sim 9}Z$ 等を表わし、 R^8Z が1) 水素原子、2) C 1~8 アルキル基等を表わす場合、 R^9Z は

【0009】

【化3】



【0010】

等を表わし、

【0011】
【化4】

A^Z

【0012】

は炭素環、またはヘテロ環を表わし、

R²₅^Z は-E^Z-G^Z を表わし、E^Z は1) 単結合、2)-C O N R³₃^Z-、3)-N R³₃^Z C O-、4)-C O-O-等を表わし、G^Z は1) 水素原子、2) C 1~8 アルキル基、3) Cyc₄^Z 等を表わす。) 示されるアミノブタノ酸誘導体が、マトリックスマタロプロテイナーゼ (MMP) 阻害活性を有していることが開示されている。また、その適用疾患としてリウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患 (クローン病、シュグレン病等) 、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生、多発性硬化症、大動脈瘤、子宮内膜症が挙げられている。(特許文献1参照)。

【0013】

しかし、上記パンフレットには、一般式 (Z) で示される化合物がCOPDに適用できることについてはいかなる記載も示唆もされていない。

【0014】

さらに、MMP阻害作用を有する化合物のCOPDへの治療適用は、一般的に確立されたものではない。

【0015】

【特許文献1】国際公開第99/19296号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

現在、COPDの治療に用いられている薬剤は充分に満足できるものではなかったり、副作用等の問題があった。

【課題を解決するための手段】

【0017】

以上のような状況下で、本発明者らは鋭意検討を行った結果、一般式 (I) で示されるヒドロキサム酸化合物、またはその塩がCOPDに有効であることを初めて見出し、本発明を完成了。

【0018】

本発明は、一般式 (I)

【0019】

【化5】



【0020】

(式中、R¹ は(i)水素原子、(ii)C 1~8 アルキル、または(iii)-OR² で置換されたC 1~8 アルキル表わし、R² は(i)水素原子、(ii)C 1~8 アルキル、(iii)ベンジル、または(iv)C 1~8 アルコキシで置換されたC 1~8 アルキルを表わす。) で示されるヒドロキサム酸化合物、またはその塩を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患予防および/または治療剤に関する。

【0021】

本明細書において、C 1~8 アルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピ

ル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、およびオクチル基から選ばれるC₁～8の直鎖状または分枝状アルキル基が用いられる。

【0022】

本発明において、-OR²で置換されたC₁～8アルキルとしては、1個の-OR²で置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、およびオクチル基から選ばれるC₁～8の直鎖状または分枝状アルキル基が用いられる。

【0023】

本発明において、C₁～8アルコキシ基で置換されたC₁～8アルキルとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、およびオクチルオキシ基から選ばれる1個のC₁～8の直鎖状または分枝状アルコキシ基で置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、およびオクチル基から選ばれるC₁～8の直鎖状または分枝状アルキル基が用いられる。

【0024】

本発明において、記号

【0025】

【化6】

~~~~~

#### 【0026】

は、不斉炭素の存在による異性体またはその混合物を表わす結合であり、具体的には紙面の手前に結合していることを表わす $\alpha$ -配置

#### 【0027】

【化7】

#### 【0028】

、または紙面の向こう側に結合していることを表わす $\beta$ -配置

#### 【0029】

【化8】

.....

#### 【0030】

、またはそれらの混合物を表わす結合を示す。

#### 【0031】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、およびアルコキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

#### 【0032】

本発明においては、R<sup>1</sup>が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは(i)水素原子、(ii)C<sub>1</sub>～4アルキル、または(iii)1個の-OR<sup>2</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～4アルキルであり、好ましいR<sup>2</sup>は(i)水素原子、(ii)C<sub>1</sub>～4アルキル、(iii)ベンジル、または(iv)1個のC<sub>1</sub>～4アルコキシで置換されたC<sub>1</sub>～4アルキルである。特に好ましいR<sup>1</sup>は、(i)水素原子、または(ii)1個の-O-（C<sub>1</sub>～4アルキル）で置換されたC<sub>1</sub>～4アルキルである。C<sub>1</sub>～4アルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル

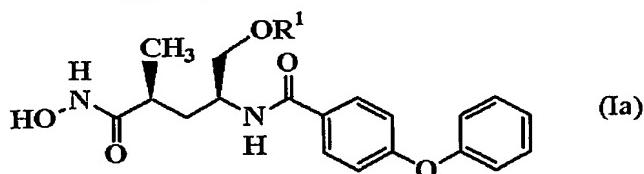
ル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが用いられる。C1～4アルコキシとしてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシが用いられ、特にメチル、エチルが好ましい。

## 【0033】

本発明中、一般式(I)で示される化合物において、より好ましい化合物は一般式(Ia)

## 【0034】

【化9】



## 【0035】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を意味する。)で示される化合物である。

## 【0036】

本発明に用いられる具体的な化合物としては、  
 N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミド、  
 N-ヒドロキシ-5-メトキシメチルオキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミド、  
 N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミド、  
 N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2(R)-メチル-4(R)-[N-(4-フェノキシフェニルカルボニル)アミノ]ペンタンアミド、  
 N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2(R)-メチル-4(S)-[N-(4-フェノキシフェニルカルボニル)アミノ]ペンタンアミド、  
 N-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシメチルオキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミド、または  
 N-ヒドロキシ-5-(2-メトキシエトキシ)メチルオキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミド、またはそれらの塩が挙げられる。

## 【0037】

特に好まし化合物は、N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドまたはその塩、およびN-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドまたはその塩である。

## 【0038】

本発明に用いられる化合物は、以下の塩の形で用いてもよい。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。

## 【0039】

適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

## 【0040】

本発明に用いられる化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換してもよい。

**【0041】**

一般式（I）で示される化合物は、例えばWO99/19296号パンフレットに記載された方法により製造することができる。

**[毒性]**

本発明に用いる化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。例えば、N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドおよびN-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2(S)-メチル-4(S)-(4-フェノキシベンゾイル)アミノペンタンアミドのラットを用いた単回の経口投与での最低致死量は、共に200mg/kgであった。

**[医薬品への適用]**

本発明に用いられる、一般式（I）で示されるヒドロキサム酸化合物またはその塩は、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、COPDの治療および／または予防に有用である。

**【0042】**

一般式（I）で示される化合物またはそれらの塩は、

1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

**【0043】**

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

**【0044】**

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

**【0045】**

一般式（I）で示される化合物の慢性閉塞性肺疾患に対する治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗コリン薬、 $\beta$ 2刺激薬または、テオフィリン製剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エラスターーゼ阻害剤、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

**【0046】**

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

**【0047】**

$\beta$ 2刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C6839

7、レボサルブタモール、R、Rーフォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

【0048】

テオフィリン製剤としては、テオフィリン、アミノフィリン等が挙げられる。

【0049】

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

【0050】

トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

【0051】

エラスター阻害剤としては、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763等が挙げられる。

【0052】

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸プロムヘキシン、カルボシスティン、塩酸アンブロキソール、塩酸アンブロキゾール徐放剤、メチルシスティン塩酸塩、アセチルシスティン、塩酸L-エチルシスティン、チロキサポール等が挙げられる。

【0053】

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

【0054】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

【0055】

また、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0056】

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0057】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0058】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0059】

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【0060】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には

舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

#### 【0061】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していくてもよいし、また2以上の層で被覆していくてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

#### 【0062】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿润剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していくてもよい。

#### 【0063】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

#### 【0064】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していくてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

#### 【0065】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

#### 【0066】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

#### 【0067】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0068】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0069】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

#### 【0070】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生

理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0071】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### 【発明の効果】

#### 【0072】

一般式（I）で示される化合物は、COPDの予防および／または治療において大変有効である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0073】

本発明化合物のCOPDにおける有効性は、例えば、以下の実験によって証明されたが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1

Wistar系雄性ラット（6週齢）に、ケタミン（動物用ケタラール50、100mg/2mL/kg）麻酔下、ミスト発生ノズルを装着した1mlシリングを気管内に挿入し、ブタ肺エラスター（PPE；200μL/lung）を気道内へ噴霧した。なお、被験薬は惹起1時間前に経口投与し、以後はそれぞれ1日2回、6時間以上の間隔をあけて経口投与した。

#### 【0074】

惹起4週間後に、動物をケタミン（100mg/2mL/kg）麻酔下、腹部大動脈より放血致死させた。気管を露出し、開胸後、心臓と共に気管および肺を摘出した。組織固定用10%中性緩衝ホルマリン液を充填した50mlシリングを装着したJMSカットダウンチューブC3を気管に挿入し、25cmH<sub>2</sub>O圧まで10%ホルマリン液を注入し、拡張固定した。拡張固定20～26時間後に、甲状腺、心臓、胸腺および周囲の脂肪組織を除去し、肺全葉のうち最も大きい左葉を回収し、病理組織切片を作製した。完成した病理組織切片の平均肺胞径（mean linear intercept：MLI）を計測した。

#### 【0075】

被験薬としては、1回投与量が1mg/kgまたは30mg/kgの化合物（1）：N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2（S）-メチル-4（S）-（4-フェノキシベンゾイル）アミノペンタンアミド、または1回投与量が100mg/kgの化合物（2）：N-ヒドロキシ-5-エトキシメチルオキシ-2（S）-メチル-4（S）-（4-フェノキシベンゾイル）アミノペンタンアミドを用いた。

#### 【0076】

本モデルにおいて、被験薬は対象群に比べ、MLIを有意に低下させた。このことより、一般式（I）で示される化合物は MMPによる進行性の肺胞壁破壊を抑制するため COPDに対して有効であると判断できる。

#### 製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100万錠を得た。

|                                                          |    |      |
|----------------------------------------------------------|----|------|
| ・ N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2（S）-メチル-4（S）-（4-フェノキシベンゾイル）アミノペンタンアミド | .. | 50kg |
| ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）                                | .. | 2kg  |
| ・ ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）                                      | .. | 1kg  |
| ・ 微結晶セルロース                                               | .. | 47kg |

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 万本を得た。

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| ・ N-ヒドロキシ-5-ヒドロキシ-2 (S)-メチル-4 (S)-(4-フェノキシベンゾイル) アミノペンタンアミド | .. 20 kg  |
| ・ マンニトール                                                    | .. 200 kg |
| ・ 蒸留水                                                       | .. 5 l    |

**【産業上の利用可能性】****【0077】**

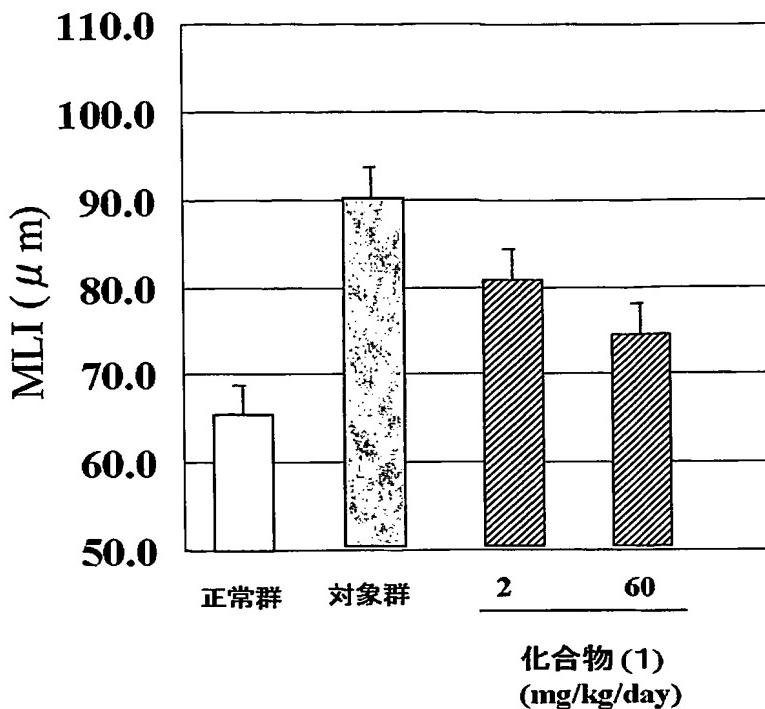
一般式 (I) で示される化合物は、慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤に用いられる。

**【図面の簡単な説明】****【0078】**

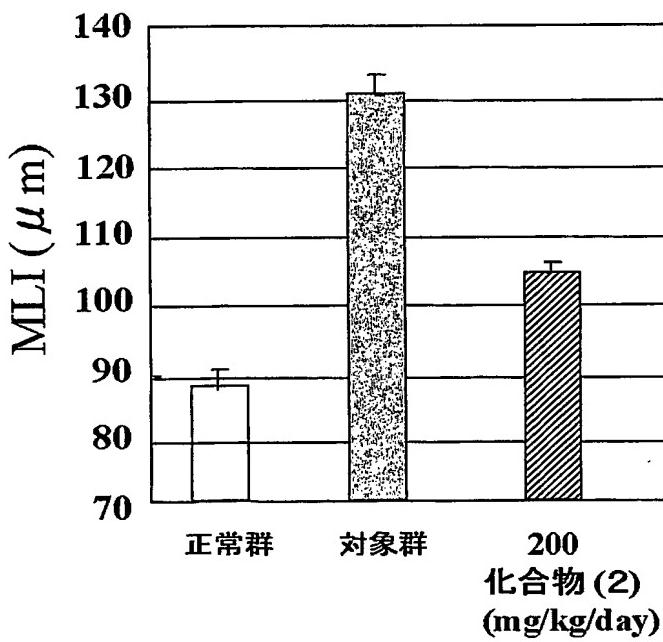
【図 1】 1 および 30 mg/kg の化合物 (1) を、一日 2 回経口投与したときの平均肺胞径を示す。

【図 2】 100 mg/kg の化合物 (2) を、一日 2 回経口投与したときの平均肺胞径を示す。

【書類名】 図面  
【図 1】



【図 2】



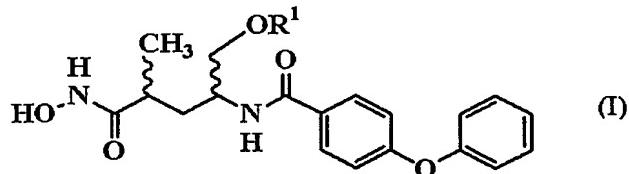
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 慢性閉塞性肺疾患を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup> は(i)水素原子、(ii)C 1～8 アルキル、または(iii)-OR<sup>2</sup> で置換されたC 1～8 アルキル表わし、R<sup>2</sup> は(i)水素原子、(ii)C 1～8 アルキル、(iii)ベンジル、または(iv)C 1～8 アルコキシで置換されたC 1～8 アルキルを表わす。) で示されるヒドロキサム酸化合物またはその塩を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患の予防および／または治療剤。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

|         |                     |
|---------|---------------------|
| 特許出願の番号 | 特願2003-272600       |
| 受付番号    | 50301142159         |
| 書類名     | 特許願                 |
| 担当官     | 第五担当上席              |
| 作成日     | 0094<br>平成15年 7月10日 |

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成15年 7月 9日

特願2003-272600

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏 名

小野薬品工業株式会社